Münster 1936 No 22 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.
Direktor: Professor Dr. med. et phil. H. Freund

Ueber die Kombinationswirkung von Purinen mit digitalisartigen Glykosiden

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

vorgelegt von

Karltheo Bodeewes

aus Dortmund / Westf.

1935

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Professor Dr. Klinge

Referent: Professor Dr. med. et phil. H. Freund

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinen lieben Eltern
in herzlicher Dankbarkeit zugeeignet vom Verfasser

Ueber die Kombinationswirkung von Purinen mit digitalisartigen Glykosiden.

Die Frage nach der Kombinationswirkung von Purinen mit digitalisartigen Glykosiden ist in letzter Zeit mehrfach bearbeitet worden. Wiethaup[1]) hatte die Feststellung gemacht, daß an der Hatcherkatze der Auswertungsversuch für Digipuratlösung eine mehr oder weniger starke Herabsetzung der Dosis letalis ergibt, wenn vorher Arzneimittel gegeben wurden, welche die Coronaria cordis erweitern. Er deutet diesen Befund mit einer Veränderung der Digitalisverteilung zu Gunsten des besser durchbluteten Herzmuskels. Er fand eine hochgradige Steigerung der Digipurattoxizität auch nach Vorbehandlung mit Coffein und Theobromin, die er in Dosen von 0,5 g pro Tier verwandte. Wiethaup's Ergebnisse wurden von Lendle[2]) in soweit bestätigt, als andere coronarerweiternde Mittel in Betracht kamen, nicht aber in den Coffeinversuchen. Lendle, der mit Strophantinlösung arbeitete, fand eine Erhöhung der Toxizität nur bei Verwendung großer Coffeingaben, sodaß er eine Addition der Schädigungen annimmt. In seinen Versuchen wirken dagegen sehr viel kleinere Dosen von Coffein, als sie Wiethaup verwandte, gerade in der umgekehrten Richtung: sie setzen die Toxizität des Strophantins herab. Versuche mit Theobromin hat Lendle nicht angestellt. Er erklärt seine Ergebnisse mit einer Gegenwirkung des Coffeins gegen die Herzwirkung des Strophantins.

---

[1]) Wiethaup: Arch. f. exp. u. Pharm. Bd. 168, S. 554, (1932).

[2]) Lendle: ebenda Bd. 169, S 392 u. S. 585, (1933).

Später haben Kohn und Costopanagiotis[3]) mit Coffein, Theophyllin und Theobromin vorbehandelt und die Giftwirkung von Digipurat bestimmt. Ihre Ergebnisse mit Theobromin und Theophyllin entsprechen auch bei kleinen Gabengrößen den Befunden Wiethaup's, während bei Coffeinvorbehandlung die Ergebnisse Lendle's auch für Digipurat bestätigt wurden. Mit einem digitalisartigen Glykosid, Scillaren, hat in einer noch unveröffentlichten Arbeit Fasselt[4]) gearbeitet. Er verwandte zur Vorbehandlung kleine und kleinste Coffeingaben und fand stets und in allen Fällen eine Steigerung der Scillarentoxizität. Er und Kannengießer[5]) bestätigten im übrigen die Versuche Wiethaup's, da sie bei der Vorbehandlung mit coronarerweiternden Mitteln verschiedenster Art stets eine Erhöhung der Scillarengiftigkeit fanden.

Aus den vorliegenden Versuchen ergeben sich einige Fragen, die noch der Klärung bedürfen.

Zunächst zeigt der Vergleich des Scillarenversuches mit den Versuchen, in denen Strophantin und Digipurat zur Anwendung kamen, daß die einzelnen digitalisartigen Glykoside sich dem Coffein gegenüber keineswegs gleich verhalten. Dadurch erheben sich Bedenken gegen die Deutung, die Wiethaup seinen Coffeinversuchen gegeben hat. Wäre die Coronarerweiterung der wichtigste Faktor bei dem Zusammenwirken mit Coffein, so wäre zu erwarten, daß die bessere Durchblutung des Herzmuskels in allen Fällen zu einer schnelleren Anreicherung der Glykoside im Herzen führen müßte. Es ist also wahrscheinlicher, daß es sich bei Coffein einerseits und bei den verschiedenen Digitalisglykosiden andererseits um Wirkungen handelt, die in die Funktion des Herzens direkt eingreifen. Durch Versuche im hiesigen Institut [6]), [7]), [8]) ist es wahrscheinlich geworden, daß es sich dabei um Einwirkungen auf Stoffwechselvorgänge handeln kann, bei denen sich die verschiedenen digitalisartigen Körper keineswegs wirkungsgleich verhalten.

---

[3]) Kohn u. Costopanagiotis: Arch. f. exp. Path. U. Pharm. Bd. 170, S. 226, 1933.

[4]) Fasselt: Inaugural-Dissertation, Münster i. Westf. 1935.

[5]) Kannengießer: ebenda.

[6]) Schäfer: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.

[7]) Dopmeyer: ebenda 1934.

[8]) Bumiller: ebenda 1935.

Die zweite damit im Zusammenhang stehende Frage ist die gegensätzliche Wirkung großer und kleiner Coffeindosen, die von Lendle beim Strophantin gefunden wurde und die, wie aus der Arbeit von Wiethaup und von Kohn hervorzugehen scheint, auch bei Digipurat Geltung hat.

Da sowohl die Versuchsanordnungen Lendle's, der bei seinen Strophantinversuchen pro kg Körpergewicht stets die gleiche Flüssigkeitsmenge, also wechselnde Konzentrationen anwandte — während die Erfahrungen im hiesigen Institute gerade für die Notwendigkeit sprechen, stets mit gleichen Konzentrationen zu arbeiten — als auch das Vorgehen von Kohn und Costopanagiotis, die meist das Coffein der intravenösen Infusion zusetzten, von der hier geübten Methodik abweichen, soll im Folgenden für Strophantin und Digipurat nochmals geprüft werden, wie sich die Giftigkeit im Auswertungsversuche ändert, wenn Coffein in verschiedenen Gabengrößen vorher gegeben wird.

Versuche mit Digipurat.

Die Versuchsanordnung entsprach vollkommen der von Wiethaup angewandten. Alle Versuche wurden in Aethernarkose durchgeführt. Da eine neue Lösung von Digipuratum liquidum zur Verwendung kam, war es zunächst erforderlich, nachzuprüfen, ob sie mit der von Wiethaup verwandten wirkungsgleich war. Wiethaup hatte 8 ccm des 10%igen Digipurat. liqu. in 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung mit 1% Soda verdünnt. In 10 Normalversuchen führten im Durchschnitt 11,5 ccm dieser Lösung (Max. 11,9 ccm; Minim. 11,0 ccm) pro 1 kg Katze zum Herzstillstand. Voraussetzung dafür war, daß die Tiere nicht unter 2 kg wogen. Bei niedrigerem Gewicht war die Streuung größer, wohl weil hier ausgewachsene und junge Tiere nicht zu unterscheiden sind und offenbar junge Tiere größere Resistenz haben.

In zwei Kontrollversuchen, die in Aethernarkose durchgeführt wurden, wurde an Katzen von 3400 g und 3450 g 11,6 ccm bzw. 11,4 ccm der Lösung pro kg verbraucht, sodaß auch für das neue Präparat die Wiethaup'sche Durchschnittszahl von 11,5 ccm pro kg Katze gelten kann. Zur Vorbehandlung wurde in der ersten Versuchsreihe pro Tier 0,05 g Coffein natr.

sal., d. h. 1 ccm einer 5%igen Lösung 20 Minuten vor Beginn der intravenösen Infusion intramuskulär gegeben. Die Ergebnisse an 5 Tieren sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1.

Versuch Nr.	1	2	3	4	5
Geschlecht	w.	w.	w.	w.	w.
Gewicht in kg	2,350	2,250	2,370	2,700	3,220
Gebrauchte Infusion pro 1 kg Katze in ccm	17,4	12,4	11,8	15,6	15,0

Die Durchschnittszahl von 14,4 ccm (Max. 17,4 ccm; Min. 11,8 ccm) läßt erkennen, daß durch die Vorbehandlung die Toxizität deutlich herabgesetzt ist.

In Tabelle 2 sind 5 Versuche, die ebenfalls in Aethernarkose durchgeführt sind, zusammengestellt, in denen die Vorbehandlung mit 0,1 g Coff. natr. sal. = 2 ccm der Lösung erfolgte.

Tabelle 2.

Versuch Nr.	1	2	3	4	5
Geschlecht	w.	m.	w.	m.	m.
Gewicht in kg	2,450	2,440	2,550	2,350	2,800
Gebrauchte Infusion pro 1 kg Katze in ccm	12,2	8,2	12,3	15,5	12,1

Die Streuung ist in diesen Versuchen wesentlich größer, da in einem Versuch nur 8,2 ccm pro kg Katze und in einem anderen 15,5 ccm pro Katze zum Tode führten. Die drei anderen Werte liegen wenig oberhalb der höchsten Normalzahl. Der

Durchschnitt errechnet sich zu 12,2 ccm. Es zeigt sich also, daß mit steigender Coffeingabe die Resistenzsteigerung geringer wird, ja sogar in einem Falle eine Steigerung der Toxizität eintritt.

Bei weiterer Steigerung der Coffeingabe verändert sich das Bild noch deutlicher in gleicher Richtung, wie die in Tabelle 3 zusammengestellten 6 Versuche zeigen, in denen die Vorbehandlung mit 0,2 g = 4 ccm der 5%igen Coff. Natr. sal. - Lösung erfolgt.

Tabelle 3.

Versuch Nr.	1	2	3	4	5	6
Geschlecht	w.	w.	m.	w.	w.	w.
Gewicht in kg	2,050	2,020	3,330	2,750	1,900	2,650
Gebrauchte Infus. pro 1 kg Katze in ccm	10,4	7,1	13,2	11,7	12,5	9,0

Hier findet sich dreimal eine Steigerung und dreimal eine Herabsetzung der Toxizität, wodurch sich eine Durchschnittszahl von 11,8 ccm (Max. 13,5; Min. 7,1 ccm) für die zum Herzstillstand führende Menge ergibt.

Als Beispiel für die weitere Steigerung der Coffeingabe sei die Tabelle von W i e t h a u p wiedergegeben, der mit 0,5 g Coff. natr. sal. vorbehandelt hat.

Tabelle 4.

Versuch Nr.	1	2	3	4	5
Geschlecht	w.	w.	m.	w.	m.
Gewicht in kg	2,150	2,650	4,100	2,820	3,620
Gebrauchte Infusion pro 1 kg Katze in ccm	7,9	5,5	5,9	4,9	6,1

Der Durchschnitt ist hier pro kg Katze 6,1 ccm (Max. 7,9 ccm; Min. 4,9 ccm). Für das Digipurat hat sich somit gezeigt, daß von einer bestimmten Gabengröße an die Vorbehandlung mit Coffein die Giftigkeit verstärkt, während eine Dosis, die unter 0,1 g pro Tier liegt eine Resistenzsteigerung hervorruft. Die Versuche von Cohn und Costopanagiotis, ebenso wie die Versuche von Wiethaup werden also bestätigt.

Bei Theobromin besteht zwischen Wiethaup und Cohn und Costopanangiotis Uebereinstimmung, soweit intramuskuläre Vorbehandlung und große Dosen in Betracht kommen. Beide Autoren finden ebenso wie beim Coffein eine beträchtliche Steigerung der Toxizität des Digipurats. W i e t h a u p hat seine Versuche mit 0,5 g Theobromin, natr. salizyl. in der folgenden Tabelle 5 zusammengestellt.

Tabelle 5.

Versuch Nr.	1	2	3	4	5
Geschlecht	w.	m.	w.	m.	w.
Gewicht in kg	2,470	4,550	2,345	2,450	3,145
Gebrauchte Infusion pro kg Katze in ccm	9,5	7,6	9,8	8,6	6,1

Der Durchschnitt ist hier pro kg Katze 8,3 ccm (Max. 9,8 ccm; Min. 6,1 ccm).

K o h n u. C o s t o p a n a g i o t i s haben bei Mischinfusionen von Theobromin und Digipurat im Gegensatz zu den gleichartig angeordneten Coffeinversuchen gefunden, daß Coffein die Giftwirkung herabsetzt und Theobromin sie verstärkt.

Es blieb die Frage offen, ob bei intramuskulärer Vorbehandlung kleine Theobromingaben sich anders verhalten als Coffein. Dieser Frage gelten die folgenden 5 Versuche nach einer intramuskulären Vorbehandlung mit 0,05 g = 2 ccm einer 2,5%igen Lösung von Theobromin. natr. sal. Sie sind in Tabelle 6 zusammengestellt.

Tabelle 6.

Versuch Nr.	1	2	3	4	5
Geschlecht	w.	w.	w.	w.	m.
Gewicht in kg	2,830	2,830	1,830	2,330	3,200
Gebrauchte Infus. pro kg Katze in ccm	15,5	15,6	12,9	11,1	15,0

Bei einer Durchschnittsmenge von 14,0 ccm pro kg Katze (Max. 15,6 ccm; Min. 11,1 ccm) erhalten wir bei Theobromin ebenso wie bei Coffein eine Herabsetzung der Toxizität des Digipurats durch Vorbehandlung mit kleinen Dosen.

Versuche mit Strophantin.

Zur Infusion verwandten wir Lösungen von Strophantin Boehringer (in Ampullen), auf 100 ccm Ringerlösung mit 1% Natr. bicarbon., 1 mg % Strophantin. Die Normalversuche, welche in Aethernarkose durchgeführt wurden, ergaben eine etwas größere Streuung als beim Digipurat. Der Durchschnitt beträgt 0,148 mg pro kg Katze (Max. 0,16; Min. 0,14).

Tabelle 7.

Versuch Nr.	1	2	3	4	5	6
Geschlecht	w.	w.	w.	w.	w.	w.
Gewicht in kg	2,350	1,500	2,380	2,100	1,850	2,950
Gebrauchte Infusion pro kg Katze Strophantin in mg	0,14	0,17	0,17	0,18	0,16	0,17

Die Normalversuche zeigen im Vergleich mit den Angaben Lendle's,[9]) daß unsere Versuchsanordnung gleichmäßigere

[9]) Lendle: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 169, S. 392, 1933.

Resultate gibt. Es ist also wohl das Gleichhalten der Konzentration eine sehr wichtige Bedingung für die Durchführung vergleichender Untersuchungen. Die Vorbehandlung mit Coffein wurde in der gleichen Weise durchgeführt wie in den Digipuratversuchen.

Die 8. Tabelle enthält vier Versuche mit 0,05 g = 1 ccm einer 5%igen Lösung von Coff. natr. sal. Bei einem Max. von 0,17 mg und einem Min. von 0,14 mg ist der Durchschnitt mit 0,16 mg etwas höher als der Durchschnitt der Normalversuche.

Tabelle 8.

Versuch Nr	1	2	3	4
Geschlecht	w.	w.	w.	w.
Gewicht in kg	2,500	2,100	2,310	2,050
Strophantin in mg pro 1 kg Katze	0,14	0,15	0,17	0,16

In Tabelle 9 erfolgte die Vorbehandlung mit 0,1 g = 2 ccm einer 5%igen Lösung von Coff. natr. sal.

Tabelle 9.

Versuch Nr.	1	2	3	4	5	6
Geschlecht	w.	w.	m.	w.	w.	w.
Gewicht in kg	1,960	3,250	3,500	1,900	2,600	2,650
Strophantin in mg pro 1 kg Katze	0,16	0,17	0,17	0,18	0,16	0,17

In den 6 Versuchen zeigt sich bei einer Durchschnittstoxizität von 0,17 (Max. 0,18; Min. 0,16) eine deutliche Resistenzsteigerung gegenüber dem Strophantin. In allen 6 Versuchen liegt die zum Herzstillstand führende Gabe über dem höchsten Normalwert. Gegenüber den entsprechenden Digipuratversuchen ist also bei Strophantin eine etwas größere Coffeinmenge erforderlich, um

die Resistenz zu steigern, da bei 0,1 g Coff. natr. sal. in einzelnen Versuchen mit Digipurat die Toxizitätssteigerung auftrat und 0,05 g Coff. natr. sal., das beim Strophantin fast wirkungslos war, gerade dem Digipurat gegenüber eine erhebliche Resistenzsteigerung hervoruft.

In Tabelle 10 sind 3 Versuche mit 0,25 g = 5 ccm einer 5%igen Lösung von Coff. natr. sal. zusammengestellt, eine Dosis, die bei Digipurat bereits mehrfach zu einer Steigerung der Toxizität führte.

Tabelle 10.

Versuch Nr.	1	2	3
Geschlecht	w.	w.	w.
Gewicht in kg	2,470	2,900	2,190
Strophantin in mg pro 1 kg Katze	0,12	0,18	0,14
Durchschnittszahl: 0,15 (Max. 0,18; Min. 0,12).			

Auch in den Strophantinversuchen ist zweimal die Toxizität gesteigert und einmal die Resistenz wesentlich erhöht.

Tabelle 11 enthält 3 Versuche nach Vorbehandlung mit 10 ccm einer 5%igen Lösung von Coff. natr. sal. = 0,5 g.

Tabelle 11.

Versuch Nr.	1	2	3
Geschlecht	w.	w.	w.
Gewicht in kg	3,270	2,520	2,430
Strophantin in mg pro 1 kg Katze	0,122	0,111	0,106
Durchschnittszahl: 0,113 pro 1 Kilo.			

Entsprechend den Digipuratversuchen Wiethaup's ist durch die hohe Coffeingabe auch die Toxizität des Strophantins gesteigert.

Ergebnis: Die Angaben Lendle's, nach denen Coffein die Strophantinwirkung herabsetzt, werden bestätigt. Höhere Coffeingaben erst führen zu einer Steigerung der Toxizität. Lendle hat die Einwirkung von Theobromin nicht geprüft. Zur Ergänzung wurden daher einige Versuche mit 0,25 g = 10 ccm einer 2,5%igen Theobromin. natr. sal. - Lösung und 0,2 g = 4 ccm einer 5%igen Theobrom. natr. sal. - Lösung angestellt, deren Ergebnisse in Tabelle 12 zusammengestellt sind.

Tabelle 12.

Versuch Nr.	1	2	3	4	5
Geschlecht	w.	w.	w.	w.	w.
Gewicht in kg	2,500	2,000	2,600	2,635	2,740
Strophantin in mg pro 1 kg Katze	0,16	0,19	0,13	0,15	0,18

Durchschnitt: 0,17 (Max. 0,19; Min. 0,13).
Auch hier zeigt sich, daß das Theobromin in der gleichen Dosis geeignet ist, das Strophantin ebenso zu entgiften wie Coffein.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

Strophantin und Digipurat werden durch große Gaben von Coffein und Theobromin in ihrer Wirkung verstärkt, während kleine Gaben sie in ihrer Wirkung herabsetzen.

Offenbar ist zur Entgiftung des Strophantins eine etwas größere Coffeindosis notwendig als beim Digipurat und dem entsprechend liegt auch die Coffein- und Theobromingabe, bei der die Toxizität gesteigert wird, bei Strophantin etwas höher als beim Digipurat.

Strophantin und Digipurat verhalten sich grundsätzlich anders als das Scillaren, bei dem nach Fasselt schon kleinste Coffeingaben die Toxizität steigern.

Lebenslauf.

Ich, Karltheo Bodeewes aus Dortmund wurde geboren am 19. Iuni 1909 zu Dortmund als Sohn des Augenarztes Dr. med. Karl Bodeewes und dessen Ehefrau Ella, geb. v. Hoyer. Nach bestandenem Abitur im Jahre 1929 auf dem damaligen Staatlichen Gymnasium, jetzigem Schlageter-Gymnasium, zu Dortmund bezog ich, um Medizin zu studieren, die Universitäten Freiburg i. Brg., Königsberg i. Pr., Münster i. Wesf. und Wien. Nach dem 5. Semester, Herbst 1931, bestand ich in Münster mein Physikum, wo selbst ich auch mein Staatsexamen am 14. Dezember 1934 beendete.